1896
Lane Medical Library

Zur Würdigung des Trionals.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie,
welche
mit Genehmigung der hohen medizinischen Facultät
der
vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

Montag, den 20. Juli 1896
Nachmittags 1 1/2 Uhr
zugleich mit den Thesen
öffentlich verteidigen wird

Hans Gieseler
aus Neuhaldensleben.

Referent: Herr Prof. Dr. Freiherr v. Mering.

Opponenten: Herr Dr. med. Löffler.
Herr Dr. med. Gebauer.

Halle a. S.
Druck von Wischan & Wettengel.
1896.

Imprimatur.

Prof. Dr. v. Hippel,
h. t. Decanus.

Seinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153703_0328

Du Bois-Reymond hat die graue Hirnrinde, die Werkstätte unserer Gedanken, als „das grösste Rätsel der Schöpfung“ bezeichnet, welches uns ewig unverständlich und in Dunkel gehüllt bleiben wird. Wir wissen zwar, dass die Grosshirnrinde als das Organ des Bewusstseins und der Intelligenz anzusehen ist; auch, dass die einzelnen Sinnesorgane auf die Hirnrinde projiziert und an ganz circumscripten Stellen localisiert sind, ist durch Versuche gefunden worden, doch der verbindende Faden für das Verständnis der Wirksamkeit des Ganzen fehlt uns und wird uns immer fehlen. Die complicierten chemisch-physikalischen Vorgänge, die sich bei der Thätigkeit der Ganglienzellen, wie überhaupt der gesammten nervösen Apparate abspielen, werden wir nie ergründen, und ebensowenig wird der reactive Vorgang ihrer Ruhe, den der Sprachgebrauch als „Schlaf“ bezeichnet, unserer Erkenntnis erschlossen werden. Die Bedeutung des letzteren für den Organismus, die darin besteht, dass einerseits der Verbrauch der Nervenkraft auf ein Minimum beschränkt ist, dass andrerseits neue Spannkraft in den Hirnzellen angehäuft wird, ist ja ohne weiteres einleuchtend, nicht aber die Art und Weise dieses Vorganges. Es sind zwar schon Theorieen darüber aufgestellt worden; man hat analog der Muskelermüdung auf eine Anhäufung von Zersetzungsproducten (Milchsäure, Preyer) geschlossen, man hat in einer relativen Blutleere des Gehirns eine Erklärung für den Schlaf zu finden vermeint (Durham), indess das eigentliche Wesen des Schlafes ist durch diese Erklärungsversuche unserm Verständnis nicht näher gerückt.

Wenn wir nun den ausserordentlich hohen Wert des Schlafes für das Wohlbefinden, für geistige und körperliche Frische jedes Einzelnen ins Auge fassen, so muss uns

andrerseits ein mit Schlaflosigkeit behaftetes Individuum um so unglücklicher und bedauernswerter erscheinen. Zumeist ist ja die Schlaflosigkeit nur das Symptom einer directen Erkrankung des Nervensystems, functioneller wie organischer Natur, oder irgend einer andern organischen, einer constitutionellen oder auch infectiösen Erkrankung. Ich nenne z. B. die Neurasthenie, Ischias, Phthisis pulmonum, Diabetes mellitus, Tussis convulsiva etc.

Wenn wir auch durch eine Reihe von Schlafmitteln in stand gesetzt sind, die Schlaflosigkeit erfolgreich zu bekämpfen, so müssen wir doch eingedenk bleiben, dass wir damit nicht die bestehende Krankheit beseitigen; aber wir vermögen durch eine solche symptomatische Behandlung dieselbe vielleicht in günstiger Weise zu beeinflussen oder doch jedenfalls dem Patienten einen erträglicheren Zustand zu verschaffen.

Vor allem spielt die Anwendung der Schlafmittel eine sehr grosse Rolle in der Behandlung der Geisteskrankheiten, und die Beobachtungen, welche mit den neueren Mitteln angestellt worden sind, entstammen daher zum grossen Teil den psychiatrischen Kliniken und Irrenanstalten.

Bevor ich nun, meiner Aufgabe entsprechend, auf das erst in letzter Zeit bekannter gewordene Trional und meine zur Erforschung seiner Wirkung angestellten Versuche eingehe, will ich erst zum bessern Verständnis die übrigen gebräuchlichen Schlafmittel einer kurzen Betrachtung unterziehen.

Schon seit langem kennt man den Alkohol bezw. alkoholhaltige Getränke und hat denselben wegen seiner betäubenden und schlafmachenden Wirkung verwertet. Seiner Verwendung am Krankenbette als Schlafmittel stehen indess verschiedene hindernde Momente entgegen, wie der einer ganz allmählich eintretenden Lähmung vorhergehende Aufregungs- und Rauschzustand, zu schwache Wirkung bei geringen Dosen, unangenehme Nachwirkungen („Katzenjammer“) bei grösseren Dosen. Wohl aber bedient der normale Mensch sich

gern des Alkohols als Genussmittel, wobei ihm, wenn schon die excitierende Wirkung im Vordergrunde steht, die je nach der Menge mehr oder weniger ausgeprägt hypnotische Wirkung oft eine erwünschte Beigabe ist.

Von weit höherer Bedeutung für therapeutische Zwecke ist das schon seit vorigem Jahrhundert verwendete Opium. Als wirksames Sedativum und Hypnoticum hat sich dasselbe, besonders aber sein wichtigster Bestandteil, das Morphin, bei vielen krankhaften Zuständen als unentbehrlich gezeigt. So wirksam aber und brauchbar das Mittel auch ist, vor längerem Gebrauch als Schlafmittel, wenn es sich nicht darum handelt, einem durch ein unheilbares, schweres Leiden dem Tode verfallenem Individuum die letzte Zeit seines Lebens noch etwas erträglicher zu gestalten, warnen recht bedenkliche Nebenerscheinungen, wie verminderter Appetit, Verstopfung, Schweisse und das Bedürfnis täglicher Aufnahme mit all ihren schweren Störungen des Gesammtorganismus wie der einzelnen Organe.

Die immer häufiger gewordene Notwendigkeit der Anwendung eines beruhigenden Schlafmittels rief deshalb bald das Bedürfnis nach einem harmloseren Mittel wach. Als solches schien sich das 1832 von Liebig entdeckte, aber erst 1869 als Schlafmittel verwendete Chloralhydrat zu erweisen. Indess ebenso wie sich die Annahme Liebreichs, das Chloralhydrat entfalte seine Wirksamkeit durch Spaltung in Chloroform und Ameisensäure als unhaltbar erwies durch Versuche v. Mering's, zeigte sich auch die Hoffnung auf die Ungefährlichkeit des Mittels als trügerisch. Seine in grösseren Dosen herzlähmende und die Atmung hemmende Wirkung machte sich verschiedentlich als plötzliche Todesursache geltend, und somit blieb das Chloralhydrat hinter den Erwartungen, die man auf dasselbe gesetzt hatte, zurück.

Etwa zu derselben Zeit wie das Chloralhydrat fanden Soubeiran und Liebig, unabhängig von einander, das bereits erwähnte Chloroform, das man dann bald in seiner narkotischen Wirkung näher kennen lernte und anstatt des

bis dahin üblichen Aethyläthers allgemein anwandte. Zur Betäubung besonders bei schmerzhaften chirurgischen Operationen bedient man sich bekanntlich beider Mittel, besonders des Chloroforms noch heute in ausgedehntem Masse und es verlohnt sich nicht, über seine Wirkung hier Worte zu verlieren. Ich will nur die Ähnlichkeit des Chloroforms mit dem Chloralhydrat hervorheben, vor allem die beiden Mitteln gemeinschaftliche Gefahr fürs Herz, weshalb auch noch vielfach der Aether von manchen Ärzten, zumal unter gewissen Umständen, jenem vorgezogen wird.

Weit milder in ihrer Wirkung und, was ein wesentlicher Fortschritt ist, weit ungefährlicher als das bis dahin übliche Chloralhydrat, sind zwei kurz nacheinander etwa vor einem Decennium entdeckte Schlafmittel, der Paraldehyd und das Amylenhydrat.

Der Paraldehyd wurde auf Grund von Tierversuchen im Jahre 1882 von Cerevello als Hypnoticum empfohlen. Die hypnotische Wirkung des Mittels zeigt eine grosse Ähnlichkeit mit der des Chloralhydrats, doch wird die Atmungshäufigkeit durch Paraldehyd immerhin viel weniger herabgesetzt und der Blutdruck selbst in tiefer Narkose nicht vermindert. Indess ist es von unangenehmen Eigenschaften nicht frei. Der Paraldehyd hat einen eigentümlichen Geruch und da das Mittel nur zum Teil durch den Stoffwechsel zerstört, zum Teil aber unverändert durch die Lungen ausgeschieden wird, so ist der Geruch der Exspirationsluft dem Patienten wie seiner Umgebung in hohem Grade lästig. Dazu kommt noch der üble Geschmack wie auch der ungünstige Einfluss auf den Verdauungsprocess. Wenn man dann noch die grosse Dosierung des Mittels (als Sedativum 1,0—2,0, als Hypnoticum 3,0—5,0, bei Geisteskranken bis 12,0 gr) bedenkt, und Fälle von Gewöhnung an das Mittel bis zu Dosen von 40,0 gr pro die mit all ihren den Organismus schädigenden Folgen erwähnt findet, so möchte man doch, trotz seiner weniger directen Gefährlichkeit im Vergleich zum Chloralhydrat, leicht gegen das Mittel eingenommen werden.

Weit günstiger sind die Verhältnisse beim Amylenhydrat, dessen hypnotische Wirkung J. v. Mering durch seine Versuche über die Wirkung tertiärer Alkohole im Organismus erkannte und das er im Jahre 1887 als Schlafmittel empfahl. Auch das Amylenhydrat hat vor dem Chloralhydrat die weit geringere und ungefährliche Einwirkung auf Respiration und Herz voraus. Das Amylenhydrat scheint gleich dem Alkohol durch successive Lähmung sämtlicher Teile des Centralnervensystems zu wirken. Der Geschmack, welcher etwas kampferähnlich ist, tritt bei einzelnen Menschen störend in Erscheinung; die Dosierung ist eine geringere (2,0 gr. Amylenhydrat entsprechen c. 3,0 gr Paraldehyd) und trotzdem die hypnotische Wirkung eine promptere. Bei Menschen und Hunden scheint es fast vollständig im Organismus zu Kohlensäure und Wasser verbrannt zu werden, bei Kaninchen dagegen findet sich dasselbe nach seiner Aufnahme im Urin gepaart mit Glycuronsäure, wie die Untersuchungen von Thierfelder und v. Mering gezeigt haben.

Was die Einwirkung dieser Mittel auf den Stoffwechsel anlangt, so ist vom Chloroform nachgewiesen, dass es eine erhebliche Steigerung der Stickstoffausscheidung verursacht. Auch Chloralhydrat und Paraldehyd vermehren den Zerfall der stickstoffhaltigen Substanzen, während das Amylenhydrat eine erhebliche Verminderung des Eiweisszerfalls bewirkt, und deshalb namentlich bei langem Gebrauch schon aus diesem Grunde den Vorzug verdient.

Erwähnen will ich noch das Urethan ($NH_2.CO.OC_2H_5$ = Carbaminsäureaethylesther), das indess durch den sehr geringen Grad und durch die Inkonstanz seiner Wirkung, ohne dabei von unangenehmen Nebenwirkungen frei zu sein, gegenüber den bisher angeführten Schlafmitteln in den Hintergrund tritt.

Die unangenehmen Begleiterscheinungen, die den besprochenen Mitteln zumeist sich beigesellten, liessen das Bedürfnis nach idealeren Hypnoticis nicht ruhen, ein Bedürfnis, das besonders mit Hinblick auf die Ansprüche, die das

moderne Leben an die Leistungsfähigkeit unseres Nervensystems stellt, und auf die sich daran leicht anschliessenden krankhaften Reizzustände, verständlich erscheint.

Es war eine glückliche Idee von Baumann, den Schwefel in die bisher genannten, hypnotisch wirkenden Verbindungsgruppen mit hineinzuziehen. In drei Ketondisulfonen, (Sulfonal, Trional und Tetronal) gelang es ihm, schlafmachende Wirkung zu ermitteln, Verbindungen, deren chemische Zusammensetzung durch folgende Formeln ausgedrückt wird:

Sulfonal = $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \diagdown\!\diagup C \diagup\!\diagdown \begin{matrix} SO_2\ C_2\ H_5 \\ SO_2\ C_2\ H_5 \end{matrix}$

(Diaethylsulfondimethylmethan.)

Trional = $\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} \diagdown\!\diagup C \diagup\!\diagdown \begin{matrix} SO_2\ C_2\ H_5 \\ SO_2\ C_2\ H_5 \end{matrix}$

(Diaethylsulfonmethylaethylmethan.)

Tetronal = $\begin{matrix} C_2\ H_5 \\ C_2\ H_5 \end{matrix} \diagdown\!\diagup C \diagup\!\diagdown \begin{matrix} SO_2\ C_2\ H_5 \\ SO_2\ C_2\ H_5 \end{matrix}$

(Diaethylsulfondiaethylmethan.)

Die Löslichkeit und Schmelzbarkeit der drei Mittel zeigt folgende Tabelle:

	schmilzt bei	löslich in Wasser
Sulfonal	125°	500
Trional	76°	320
Tetronal	85°	450

Letzteres, welches schwer löslich ist, einen herben Geschmack besitzt und durch den Stoffwechsel am wenigsten zerlegt wird, kommt den beiden andern gegenüber wenig in Betracht.

Im Jahre 1888 wurde das Sulfonal von Kast zur therapeutischen Anwendung als Hypnoticum empfohlen. Seitdem ist es vielfach angewendet worden und man ist über seinen Wert und seine Verwendbarkeit ins klare gekommen. Vorzüge des Sulfonals bestehen vor allem darin, dass es fast geschmacklos ist, dass es die Verdauung nicht in schädlicher

Weise beeinflusst, dass es den Eiweissumsatz nicht vermehrt. Puls und Atmung sind wie im physiologischen Schlaf verlangsamt, selbst grosse Dosen verursachen keine Erniedrigung des Blutdrucks. Die Wirkung des Sulfonals wie auch der beiden anderen Ketondisulfone, Trional und Tetronal, hat man sich nicht als eine gewaltsame, schlaferzwingende vorzustellen, wie das vor allem beim Chloroform, auch beim Morphium, der Fall ist, sondern diese Mittel unterstützen nur das normale, periodische Schlafbedürfnis, rufen also einen dem physiologischen Schlaf ganz ähnlichen Zustand hervor. Dementsprechend ist das Sulfonal indiciert bei nervöser Schlaflosigkeit, bei Neurasthenikern mit Angstgefühlen, bei Herzkranken mit und ohne Compensationsstörungen, bei pro gressiver Paralyse im Anfangsstadium etc., es versagt indess, wenn heftige Schmerzen vorwiegen, bei Hustenreiz, bei allen mit heftigen Erregungszuständen verbundenen Geisteskrankheiten, Manieen, Delirium tremens etc.

Leider hat man auch eine Reihe von unangenehmen Erfahrungen bei der Anwendung des Sulfonals gemacht. Von einer cumulativen Wirkung des Mittels scheinen gewisse cerebrale Symptome, wie sie namentlich bei Darreichung reichlicher Dosen und fortgesetztem Gebrauch häufig aufgetreten sind, bestehend in Ataxie, Aphasie, Sprachstörungen, taumelndem Gange, selbst Parese der Beine, herzurühren. Nach längerer Anwendung des Mittels hat man wiederholt das Auftreten von Haematoporphyrin im Harn beobachtet, in Verbindung meist mit jenen obengenannten nervösen Erscheinungen. So hat z. B. Hammarsten in einem Falle bewiesen, dass nach lange fortgesetzten Sulfonalgaben Haematoporphyrinurie zustande kommen kann, die mit der Sulfonalintoxication zweifellos in Zusammenhang steht. Indess tritt die Haematoporphyrinurie keineswegs regelmässig nach längererer Einnahme von Sulfonal auf, wie Ehrlich an der Hand von 64 Untersuchungen nachweist; auch ist sie wiederholt bei andern Krankheiten ohne Sulfonalanwendung beobachtet worden (Quinke, Sobernheim, Stokvis, Garrod, v. Mering).

Auch von einer antihydrotischen Wirkung des Sulfonals hat man, in kleinen Dosen, am Krankenbette Gebrauch gemacht (Böttrich).

Das Trional, das sich, wie aus der angeführten Structurformel ersichtlich, vom Sulfonal nur dadurch unterscheidet, dass eine der beiden an den Kohlenstoff angelagerten Methylgruppen durch ein Aethyl-Radikal ersetzt ist, nimmt auch hinsichtlich seines pharmakologischen Verhaltens fast dieselbe Stelle ein. Im Laufe der letzten Jahre sind eine ganze Reihe von Publikationen über die Verwertbarkeit des Trionals erschienen, aus denen ich nur hier das Wesentlichste hervorheben will. Das Gebiet für die Indikation des Trionals ist im grossen und ganzen das gleiche wie für das Sulfonal. Die Wirksamkeit des Trionals erstreckt sich also besonders auf alle Fälle sogenannter primärer Schlaflosigkeit, aber auch bei Geisteskrankheiten, alkoholischen Erregungszuständen, Morphinismus wie Cocainismus ist es in einigen Fällen mit günstigem Erfolg angewandt worden.

Das Trional hat eine intensiv hypnotische Wirkung. Es bewirkt ein schnelleres Eintreten des Schlafes als Sulfonal; schon nach 15—20 Minuten in der Regel macht sich die Wirkung geltend; es erfolgt ein ca. 6—10 Stunden dauernder fester und traumloser Schlaf, aus dem der Patient meist gestärkt und erquickt erwacht. In 6% der von Schäfer beobachteten Fälle machten sich üble Nachwirkungen in Gestalt von Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Schläfrigkeit am andern Tage geltend; andere (Horvath etc.) haben noch günstigere Erfolge zu verzeichnen.

Dass Trional den Verdauungsmechanismus in keiner Weise beeinträchtige, konstatierte Böttiger durch wiederholte Untersuchung des Magensaftes nach Einnahme eines Probefrühstücks mit und ohne Trional, wobei er den Säuregehalt des Magens unverändert fand. Dies Resultat findet durch die klinischen Erfahrungen seine völlige Bestätigung.

Eine Gewöhnung an das Mittel scheint nach **Brie, Böttiger** u. a. nicht stattzuhaben, indess ist ein Nachlass

der Wirkung bei längerem Gebrauch wie bei allen andern Arzneimitteln auch hier unzweifelhaft vorhanden.

Gewarnt wird von verschiedenen Seiten vor unzweckmässiger Dosierung des Mittels. Als Maximaldosis für Erwachsene erscheinen 2,0 gr, für Kinder 0,5 gr angemessen. Die antihydrotische Wirkung, die auch das Trional zeigt, tritt schon nach kleineren Dosen, 0,25 – 0,5 gr, ein.

Raimondi und Mariotini wie auch Schaumann fanden keinen bemerkenswerten Einfluss des Trionals auf den Stoffwechsel.

Wenn man das klinische Verhalten von Sulfonal und Trional sowie das Verhältnis ihrer chemischen Constitution zu einander erwägt, liegt es sehr nahe, beide Momente mit einander in Beziehung zu bringen. Kast sagt vom Sulfonal: „Die toxischen Nebenwirkungen sind nur der Ausdruck einer übermässig protrahierten Wirkung langsam resorbierter Sulfonalmengen.“ Dr. Goldstein beweist diese Behauptung durch folgende eigenen Versuchen entstammende Tabelle:

	Harnmenge	Spec. Gewicht	Ba SO_4	Sulfonal incl. Harn	Eingenommenes Sulfonal
20.–25.Jan.	10 Ltr.	—.	0,1215	0,018	6 gr.
26. „	1850 cbcm.	1025	0,081	0,032	1
27. „	1900 „	1021	0,085	0,034	1
28. „	1800 „	1025	0,091	0,037	1
29. „	2600 „	1019	0,100	0,042	1
30. „	1040 „	1027	0,0535	0,019	—
31. „	1700 „	1025	0,0225	0,008	—
1.Feb.	1800 „	1023	0,019	0,002	—
2. „	1450 „	1023	0,014	0	—
3. „	1600 „	1025	0,0135	0	—
4. „	1650 „	1023	0,015	0	—

Aus den vom 26.—29. Januar anwachsenden Zahlen des mit dem Harn ausgeschiedenen Sulfonals ist die cumulative Wirkung zu erkennen. Nach Aussetzen des Mittels ist erst nach Verlauf von 3 Tagen die letzte Spur ausgeschieden.

Das Trional wird schneller und vollständiger im Organismus zerstört; im Urin ist keine Spur nachzuweisen (Boudeau). Die trotzdem zuweilen auftretenden Intoxicationserscheinungen sind wohl durch Retention des Mittels infolge einer seine Einnahme leicht begleitenden Verstopfung zu erklären. Deshalb räth Voigt die den Trionalgebrauch begleitende Verstopfung nicht zu vernachlässigen, um eine Anhäufung des Mittels im Organismus zu verhindern.

Morro veröffentlichte in der deutschen medicinischen Wochenschrift eine Methode, mit Hilfe deren es gelingt, Milligramme von Sulfonal oder Trional sicher zu erkennen. An der Hand derselben fand er dann durch Versuche an sich selbst die Resultate, zu denen Baumann und Kast auf Grund zahlreicher Beobachtungen gelangten, bestätigt, nämlich, dass die hypnotische Wirkung der Sulfone, welche in erster Linie durch die Zahl der in ihrem Molekül enthaltenen Aethylgruppen bedingt wird, ausserdem wesentlich abhängig ist von dem Grade der Zerlegung, welcher die Moleküle der verschiedenen Sulfone im Stoffwechsel anheimfallen. Darauf beruht die verschiedene Wirkung von Sulfonal und Trional. Letzteres verschwindet selbst nach wochenlanger Darreichung völlig im Stoffwechsel, Sulfonal wie Tetronal werden nicht vollkommen zerlegt und daher auch nicht so bald eliminiert.

Wie schon erwähnt, sind auch nach länger dauernder Trionaldarreichung in vereinzelten Fällen Intoxicationserscheinungen verbunden mit Haematoporphyrinurie aufgetreten, doch sind dieselben nach Beyers Ansicht nur als zufällige Complicationen zu betrachten und auf andere Ursachen zurückzuführen. Zur Vermeidung übler Nachwirkungen rät Goldmann, bei Haematoporphyrinurie die Hyperacidität des Urins nach dem Vorgange von Müller durch Alkalien zu bekämpfen (cfr. unten). Auf etwa eintretende Obstipation und Oligurie habe man in erster Linie zu achten. Die Haematoporphyrinurie ist eine Folge derselben. Ausserdem solle man das Trional nicht trocken geben oder mit nur wenig kaltem Wasser, sondern in reichlicher, heisser Flüssig-

keit, Suppe, Bouillon etc. gelöst. — Dass jene von ihm verworfene Darreichung den Eintritt übler Nachwirkungen begünstigt, kann Verfasser aus eigener Erfahrung bestätigen. Oft erstreckt sich die Wirkung des Trionals wenigstens anfangs bis auf die zweite Nacht, weshalb manche Psychiater das Mittel zunächst nur alle zwei Tage ordinieren.

Wenn man die Resultate, die über Anwendung und Wirkung des Trionals vorliegen, übersieht, wird man zu dem Schlusse gedrängt, dass das Trional zwar kein ideales, aber doch ein sehr gutes Hypnoticum ist, welches dem Sulfonal bei weitem vorzuziehen ist.

Eine Frage, nämlich die über Entstehung und Ursache der Haematoporphyrinurie, die ja bei der Anwendung beider Mittel, wenn auch beim Trional in seltneren Fällen, beobachtet worden ist, harrt einstweilen noch der Aufklärung. Dass dieselbe nach längerer Darreichung eines der beiden Mittel nicht mit Notwendigkeit auftreten muss, ebenso, dass sie unter Umständen auch ohne jede Sulfonal- oder Trionaldarreichung eintritt, ist erwiesen. Für die letzte Behauptung habe ich bereits oben die zuständigen Autoren angeführt. Ersteres geht aus den ebenfalls bereits erwähnten Fällen von Ehrlich sowie aus folgenden zwei Tierversuchen v. Mering's hervor:

Ein Hund von 7 k erhielt täglich 100 gr Hundekuchen, 125 gr Fleisch, $^1/_2$ Liter Milch und 0,25 gr Trional zehn Monate lang. Das Tier war zeitweise somnolent, bot aber sonst keine Erscheinungen dar; das Körpergewicht blieb unbeeinflusst, der Harn war stets hellgelb gefärbt und frei von Haematoporphyrin.

Ein Hund von 12 k Körpergewicht erhielt bei gemischter Kost während 6 Wochen täglich 1 gr Trional und 0,15 gr freie Schwefelsäure, ohne dass der Urin irgendwie verändert wurde.

Aber doch scheint die Haematoporphyrinurie mit der Darreichung der genannten Mittel bei einem praedisponierten Individuum in einem gewissen ursächlichen Zusammenhange

zu stehen. Baumann und Kast wie J. Smith neigen zu der Annahme, dass es sich um eine Säurewirkung handle, wodurch die Alkalescenz des Blutes herabgesetzt und somit eine Gefährdung der roten Blutkörperchen bedingt werde. Diese Säure schien ihnen die Aethylsulfonsäure zu sein, die sich indess nach den Auseinandersetzungen von Smith nicht quantitativ im Harn nachweisen lässt. Für diese Annahme spricht die stark saure Reaction des Urin bei Haematoporphyrinurie, ferner die erfolgreiche Bekämpfung aufgetretener Haematoporphyrinurie durch Darreichung von Alkalien. Müller gab zur Hebung der gesunkenen Alkalescenz des Blutes, wie er annahm, einem Patienten mit Haematoporphyrinurie täglich 5,0—8,0 gr Natron bicarbonicum und 1,0 gr Magnesia carbonica. Nach 4 Tagen war der Urin schwach sauer und lichter, beim Aussetzen trat die Haematoporphyrinurie wieder wie anfangs ein. Die Alkali-Therapie wurde dann ca. 3 Wochen fortgesetzt, wonach der Harn normal blieb. Ob nicht das blosse Aussetzen des Sulfonals bezw. Trionals ohne Behandlung mit Alkalien dasselbe Resultat gehabt hätte, wollen wir dahingestellt sein lassen.

Für die Annahme einer Säurewirkung scheint auch die Erfahrung, die Dr. Hildebrandt publiciert, zu sprechen, dass nämlich bei Darreichung von Trional in kohlensäurehaltigem Wasser eine intensivere Wirkung stattfinde, jedenfalls infolge schnellerer Reasorption. Das Trional bezw. dessen Zersetzungsproducte erreichen schneller und vollkommener die centralen Angriffspunkte ihrer Wirkung. — Ob durch den Einfluss von Kohlensäure das Trional im Organismus noch in anderer Weise als durch gesteigerte Elimination beeinflusst wird, die Frage lässt er unberührt in Anbetracht der Unmöglichkeit eines quantitativen Nachweises der Aethylsulfonsäure im Harn.

Auch de Buck spricht sich in einer längeren Abhandlung für eine Säurewirkung aus. Es heisst darin unter anderem: „Sulfonal, Trional und Tetronal nehmen einen besondern Rang unter den Schlafmitteln ein. Das Aethyl-Radikal wird mehr

oder weniger zerstört und macht mehr einer allgemeineren Wirkung, nämlich der einer Säure Platz. Diese Säure hält auch er für die Aethylsulfonsäure. Auf dieser Theorie der Säurewirkung beruhen zwei bisher noch dunkel gebliebene klinische Effecte, die Haematoporphyrinurie und die antihydrotische Wirkung."

Die Annahme, dass es sich bei der Wirkung der Disulfone um eine Säurewirkung handle, erscheint ganz plausibel, indess ist diese Wirkung noch gar nicht erwiesen. Gaethgens hat nachgewiesen, dass man einem Hunde ohne irgend welchen Nachteil viel mehr Schwefelsäure geben könne, als Acidität durch Einnahme grösserer Dosen von Sulfonal oder Trional entstehen kann. Auch Aethylsulfonsäure hat Kast längere Zeit einem Hunde gegeben, ohne im entferntesten Wirkungen ähnlich denen des Trionals hervorzurufen. Mayser fand die Alkalescenz des Blutes nach Einnahme von schlafmachenden Dosen Trionals nicht vermindert. Auf einen andern Weg, diese Streitfrage zu klären, wies mich Herr Professor v. Mering.

Durch Walter ist in Schmiedebergs Laboratorium der eigentümliche Regulationsmechanismus des Fleischfressers, dass Säuren durch Ammoniak unschädlich gemacht werden, festgestellt worden. Walter und Coranda zeigten, dass bei Hunden und Menschen nach Zufuhr von Salzsäure eine bedeutende Steigerung der Ammoniakausscheidung auf Kosten der Harnstoffbildung eintritt. Mithin müsste, wenn bei der Zersetzung der Sulfone eine Säurebildung stattfände, die Ammoniakausscheidung vermehrt sein. Um diese Frage zu entscheiden, habe ich Versuche an mir selbst wie an einem Hunde vorgenommen, deren Resultate ich im folgenden geben will.

Die Versuche an mir selbst nahm ich in der Weise vor, dass ich, nachdem ich mich in Stickstoffgleichgewicht gebracht hatte, in 2 durch einen Zwischenraum von 3 Tagen getrennten Raten grössere Dosen Trional in dosi refracta nahm, das erstemal 3,0 gr pro die, das zweitemal an zwei auf einanderfolgenden Tagen je 3,0 gr und 2,0 gr. Behufs Erlangung

des Stickstoffgleichgewichts nahm ich, schon eine Reihe von Tagen, bevor die Tabelle einsetzt, nach Möglichkeit gleichmässige Nahrung zu mir, deren einzelne Quantitäten ich mit der peinlichsten Genauigkeit selber abwog und zubereitete. Mein Speisezettel war folgender:

225 gr Rindfleisch
70 „ Cervelatwurst
90 „ Butter
15 „ Sardellen
345 „ Weissbrot
9 „ Zucker
20 „ Zwiebel
3,5 „ Kaffeeinfus (ad 230 aq.)
800 cbcm. Bier
50 „ Wein
475 „ Wasser.

Die wesentlichsten Bestandteile dieser Nahrungsmittel sind aus nachfolgender Tabelle zu ersehen (nach König):

	Eiweiss		Fett		Kohlenhydrate		Wasser (ungefähr)
	%	im ganzen gr.	%	im ganzen gr.	%	im ganzen gr.	cbcm.
Rindfleisch	20,54	47,25	1,78	4,05	—	—	170
Cervelatwurst	17,64	12,60	39,76	28,0	—	—	26
Sardellen	22,30	3,30	2,21	0,3	—	—	7
Weissbrot	9,6	34,50	1,0	3,45	60,0	207,0	86
Butter	0,5	0,45	87,0	78,30	0,5	0,45	10
Zucker	—	—	—	—	9,0	9,0	—
Zwiebel	1,68	0,4	0,1	0,02	2,78	0,69	15
Kaffeeinfus	0,25	0,53	—		—	—	230
Bier	0,74	5,92	—		4,06	32,48	720
Wein	0,19	0,10	—		2,0	1,0	45
Wasser	—	—	—		—	—	475
Summa		105,05		114,12		250,62	1784

105,05 Eiweiss entsprechen 16,808 Stickstoff.

Meine Versuchszeit umfasst ausser c. 7 Einleitungstagen einen Zeitraum von 13 Tagen, den Tag von $^1/_2$8 Uhr morgens bis zum andern Morgen um dieselbe Zeit gerechnet; die

einzelnen Urinquantitäten eines jeden Tages wurden in einem grösseren Glassgefäss gesammelt, und noch an demselben Vormittag, nachdem der Urin sorgfältig durcheinander gerührt war, wurde die Untersuchung vorgenommen.

Der Ammoniakgehalt wurde nach dem bekannten Verfahren von Schlösing bestimmt; zur Controle des Stickstoffgleichgewichts wie auch zur Prüfung des Stoffwechsels bei Trionalgebrauch wurde gleichzeitig die Stickstoffausscheidung nach dem Kjeldahl'schen Verfahren geprüft, ausserdem die Phosphorsäure durch Titrierung mit Uranlösung ermittelt.

Mein subjectives Befinden war an resp. nach dem Trionaltage ein verhältnismässig gutes. Die Schlafwirkung war eine sehr intensive und machte sich auch am zweiten Tage noch mit ganzer Macht geltend. Abgesehen von etwas Abgeschlagenheit und Benommenheit befand ich mich wohl; Kopfschmerz trat nicht auf.

Ich lasse nun die Resultate meiner Untersuchungen in nachstehender Tabelle zusammengestellt folgen:

Tag	Spec. Gewicht	Urin-Menge	Stick-stoff.	Phosphor-säure	Ammo-niak	Bemer-kungen.
I.	1027	1200	17,03	2,56	—	
II.	1027	995	16,46	2,65	—	
III.	1027	1040	16,88	2,50	—	
IV.	1029	990	16,43	2,64	—	
V.	1029	1065	17,29	2,48	—	
VI.	1029	1005	17,10	2,51	—	3 gr Trional.
VII.	1030	905	16,21	2,63	—	
VIII.	1028	1070	16,77	1,96	0,60	
IX.	1029	1000	16,24	2,33	0,72	
X.	1027	1100	16,80	2,65	0,68	3 gr Trional.
XI.	1025	1050	16,17	2,86	0,58	2 gr Trional.
XII.	1023	1335	16,07	1,88	0,72	
XIII.	1025	1250	17,29	2,31	0,53	

Wenn wir diese Tabelle einer kurzen Betrachtung unterziehen, so sehen wir zunächst, dass die Stickstoffausscheidung im Durchschnitt der täglichen Eiweisszufuhr entspricht und

dass sie sich in ganz minimalen Schwankungen stetig um diesen Durchschnitt bewegt. Es ist zwar an dem jedesmal folgenden Tage nach der Trionaleinnahme eine geringe Verminderung des Stickstoffwertes zu konstatieren, doch ist der Ausschlag zu gering, um daraus etwa eine Verminderung des Stoffwechsels durch Trionalgebrauch folgern zu wollen. Somit finden sich die Versuche Schaumanns, der bereits nachwies, dass Trional wie Sulfonal keinen Einfluss auf den Stoffwechsel haben, bestätigt. Das Körpergewicht (68 k) blieb während der Versuchszeit unverändert.

Was die Phosphorsäure anlangt, so finden sich kleine Remissionen, die bis unter 2,0 gr gehen unmittelbar oder mit einem Tage Zwischenraum jedesmal nach dem Trionalgebrauch, die man, wenn man ihnen Bedeutung beilegen will, vielleicht als Folge der an den Trionaltagen verminderten Gehirnthätigkeit ansehen kann.

Die Ammoniakausscheidung, die für die hier in Betracht kommende Frage besonders wichtig ist, zeigt sich an bezw. nach dem Trionaltage nicht vermehrt. Da die Untersuchung erst vom VIII. Tage an, also nur für die zweite Trionaleinnahme vorgenommen werden konnte, stellte ich, um dieses Resultates völlig sicher zu sein, noch folgenden Tierversuch an: Ein Hund von 29 Kilo Körpergewicht hungerte 2 Tage und erhielt dann täglich 100 gr Fleisch und 50 gr Speck; vom dritten Tage an wurde das Ammoniak bestimmt:

Tag	Harnmenge	Ammoniak	Bemerkungen.
III.	245	0,70	
IV.	185	0,62	
V.	230	0,64	6,0 gr Trional.
VI.	210	0,68	
VII.	235	0,63	

Auch hier zeigt die Ammoniakausscheidung ein negatives Resultat und somit werde ich durch die von mir angestellten Versuche, wie durch die bereits oben angeführten, von anderer Seite hervorgehobenen Thatsachen zu dem Schlusse gedrängt, dass bei der schlafmachenden Wirkung des Trionals keine Säurebildung stattfindet.

Wir können also auch für die nach Trionalgebrauch vereinzelt aufgetretenen Intoxicationserscheinungen mit Haematoporphyrinurie nur zufällige, individuelle, praedisponierende Momente verantwortlich machen, die bei der normalen, hypnotischen Wirkung der Disulfone nicht mitspielen.

Da der Ernährungszustand, wie ich durch meine Versuche bestätigt habe, in keiner Weise beeinträchtigt wird, eine Schwächung des Körpers, eine Alteration des Stoffwechsels als Folge der Trionaldarreichung durchaus nicht anzusehen ist, so kann eine solche auch nicht als begünstigendes Moment für die erwähnten Vergiftungserscheinungen beschuldigt werden.

In grösseren Dosen und lange Zeit ohne Unterbrechung kann man kaum ein Arzneimittel dem Körper straflos zuführen, zumal nicht einem Körper, der, wie das bei der Trionaldarreichung sehr häufig der Fall ist, schon durch krankhafte Zustände arg geschwächt ist, dessen Organe — und es kommen hier vor allem die den ganzen Körper beherrschenden Nerven und Nervencentra in Betracht — in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt sind.

Dass unter solchen Umständen auch das Trional nachteilig wirken kann, ist einleuchtend. Deshalb ist es durchaus geraten, das Mittel, wie jedes andere, nicht planlos, in grossen Dosen und unausgesetzt, sondern vorsichtig, in den kleinsten wirksamen Dosen (1,0 gr pro die) und mit Unterbrechung, auch abwechselnd mit Amylenhydrat oder Chloralhydrat anzuwenden.

Auf Grund dieser meiner Ausführungen stehe ich nicht an, dem Trional den ersten Rang unter den Schlafmitteln einzuräumen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Freiherrn v. Mering für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundlichst dabei gewährte Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

Loebisch, Die neueren Arzneimittel. (1895.)

Bunge, Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie (II. Auflage. 1894.)

Harnack, Handbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre. (1883.)

Werner, Schlaflosigkeit und Schlafmittel. Für Ärzte und Laien. 1890.

Bakofen, Über die Wirkung des Trionals. (Inaug.-Diss. Freiburg. 1894.)

Morro, Zur Theorie der hypnotischen Wirkung der Sulfone. (Deutsche Mediz. Wochenschrift. 1894. No. 46.)

De Buck, Sulfonal, Trional et Tetronal. (La Flandre Medical. 1894.)

Goldstein, Ein Beitrag zur Kenntnis der Sulfonalwirkung. (Deutsche Mediz. Wochenschrift. 1892. No. 43.)

Hildebrandt, Zur Darreichung des Trionals. (Allgem. Mediz. Central-Zeitung. 1894. No. 63.)

Ehrlich, Beitrag zur Frage, ob der Gebrauch von Sulfonal zur Ausscheidung von Haematoporphyrin im Urin führt. (Inaug.-Diss. Würzburg. 1893.)

Boettiger, Trional als Hypnoticum. (Berlin. Klinische Wochenschrift. 1892. No. 42.)

Goldmann, Das Trional, ein prompt wirkendes Schlafmittel. Winke zur Vermeidung von Nachwirkungen. (Therap. Monatshefte 1894. Nov.)

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Hans Gieseler, am 22. November 1870 zu Neuhaldensleben, Provinz Sachsen, als Kind evangelischer Eltern. Von meinem 5.—9. Jahre besuchte ich die Knaben-Bürgerschule, darauf das Gymnasium meiner Heimatstadt. Mit dem Reifezeugnis für Prima verliess ich dasselbe, um eine Unterbeamtenlaufbahn einzuschlagen, liess mich jedoch nach Jahresfrist wieder in Unter-Prima aufnehmen und erlangte das Reifezeugnis am 7. September 1891. Ich widmete mich dem Studium der Medizin, das erste Semester in Berlin, die folgenden in Halle. Am 27. Februar 1894 bestand ich das Tentamen physicum und kam darauf meiner halbjährigen Militärdienstpflicht mit der Waffe bei dem hiesigen 36. Infanterieregiment nach. Am 3. Juli 1896 bestand ich das Examen rigorosum.

Als Lehrer verehre ich dankbar die folgenden Herren Professoren:

Berlin: Du Bois-Reymond, Hartmann, Hofmann, Kundt, Waldeyer.

Halle: Ackermann, Bernstein, v. Bramann, Eberth, Eisler, Fehling, Fränkel, Grenacher, Harnack, v. Herff, v. Hippel, Hitzig, Knoblauch, Kraus, v. Mering, Schwartze, Volhard, Weber, Welcker, Wollenberg.

Thesen.

I.

Bei der schlafmachenden Wirkung des Trionals findet keine Säurebildung statt.

II.

Bei Aufrichtung eines retroflectierten Uterus kommt nach Misslingen der manuellen und der Sonden-Aufrichtung erst in dritter Instanz die Aufrichtung in Narkose in Betracht.

III.

Zur Verhütung der Myopie im jugendlichen Alter ist es zweckmässig, die Kinder beim Lesen und Schreiben durch einen negativen Abstand von Tisch und Stuhl zu aufrechter Haltung zu zwingen.